Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. *R. Schuppli*)

Versuche zum Mechanismus der Strahlenschutzwirkung von Oxytryptaminderivaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Peter DUKOR
von Basel

1962

Verlag Urban & Schwarzenberg · Berlin / München

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. *R. Schuppli*.

Tag der Promotion: 29. Juni 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderdruck aus Strahlentherapie Bd. 117 (1962) Heft 3, S. 330

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0125

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *R. Schuppli*)

Versuche zum Mechanismus der Strahlenschutzwirkung von Oxytryptaminderivaten

Von

Peter Dukor

Mit 6 Abbildungen

Die dringende Notwendigkeit, eine wirksame Prophylaxe der Strahlenschädigung zu finden, hat in jüngster Zeit unsere Kenntnisse über chemische Schutzsubstanzen eindrücklich anwachsen lassen. Dabei liegt die Bedeutung solcher Untersuchungen nicht nur in der praktischen Zielsetzung. Sie erlauben auch Rückschlüsse auf die strahlenbiologischen Grundvorgänge überhaupt.

In der beträchtlichen Zahl der bisher beschriebenen Strahlenschutzverbindungen nimmt das biogene Amin Serotonin eine hervorragende Stellung ein. Diese Substanz, die früher als vasokonstriktorisches Serumprinzip und als spezifisches Hormon des enterochromaffinen Systems bekannt war, erregte schon bald nach ihrer chemischen Isolierung [130, 131] und Identifizierung als 5-Hydroxy-tryptamin [132, 129, 52] die Aufmerksamkeit der Strahlenbiologen. Dies aus drei Gründen:

Ausgehend von der Beobachtung, daß vasokonstriktive Pharmaka wie Noradrenalin und Pitressin — vielleicht vermöge ihrer Hypoxiewirkung — bei Ratten einen bedeutenden Strahlenschutzeffekt erzeugen [63], entdeckten 1952 *Gray* und Mitarb. die Schutzwirksamkeit des ebenfalls vasoaktiven Serotonins [64].

Auf Grund der Tatsache, daß gewisse Amine Cholinoxydase gegen Stickstofflost zu schützen vermögen [42], hatte gleichzeitig die Arbeitsgruppe von *Bacq* aliphatische [7, 8] und aromatische Amine systematisch im Strahlenschutzversuch geprüft und die Schutzwirkung des 5-Hydroxy-tryptamin an Mäusen beschrieben [9, 10, 12].

Dieser Serotonineffekt wurde in der Folge von *Langendorff* und Mitarb. quantitativ genau erfaßt [96, 85]. Sie hatten zuvor die Rolle zentral wirksamer Pharmaka beim Strahlenschaden untersucht [88, 90] und dabei die Strahlenschutzwirkung des Rauwolfiaalkaloids Reserpin entdeckt [110, 101, 95], das seine Wirkung durch Freisetzung von 5-Hydroxy-tryptamin entfaltet [121, 122, 145].

Viele weitere experimentelle Untersuchungen bestätigen den besonders guten Strahlenschutz durch Serotonin bei allgemeiner [92, 32, 98, 195] und lokaler [128, 105] Applikation, wenn auch gewisse Wirkungsdiskrepanzen bei verschie-

denen Tierarten zu bestehen scheinen [85]. Auch über die Aufhebbarkeit des Schutzeffektes durch Antagonisten des 5-Hydroxy-tryptamin [32, 97, 128] und Sauerstoffüberdruck [33] wurde berichtet.

Das hohe Interesse des Serotonin für die Strahlenbiologie ist mehrfach begründet:

Einmal ist es eine physiologische Verbindung mit prononzierten pharmakologischen Eigenschaften und differenzierten Angriffspunkten in verschiedenen Organsystemen [37].

Zweitens spielt endogenes Serotonin möglicherweise eine bedeutende Rolle für die Strahlenreaktionen des Organismus. So soll 5-Hydroxy-tryptamin durch Strahlung aus dem Hypothalamus freigesetzt werden [135] und könnte danach als ACTH-freisetzender Faktor [54] über das Hypophysen-Nebennierenrinden-System sich an den hormonalen Gegenregulationen des Organismus beteiligen [13, 14]. Überdies scheint das Serotonin mit der hämorrhagischen Diathese zu interferieren, die im Laufe der Strahlenkrankheit auftritt [133, 146]. Andere Untersucher bezweifeln indessen einen direkten Einfluß energiereicher Strahlung auf das körpereigene 5-Hydroxy-tryptamin [111].

Drittens ergeben eine Durchsicht der Literatur und vergleichende Untersuchungen [97, 31, 159], daß das exogen zugeführte 5-Hydroxy-tryptamin einen noch höheren Dosisreduktionsfaktor als die wirksamsten bisher bekannten Sulfhydrylkörper (Cystein [119], Cysteamin [7], Homocysteinthiolakton [94], Aminoaethylisothiouronium bzw. Merkaptoaethylguanidin [44]) aufweist und sogar Strahlenspätschäden erfolgreich verhütet [114].

Viertens scheint die therapeutische Breite des 5-Hydroxy-tryptamin größer zu sein als die der anderen wichtigen Schutzsubstanzen. Freilich bestehen bedeutende Differenzen in der Toxizität bei verschiedenen Tierarten. So sind Mäuse auffällig weniger serotoninempfindlich als Ratten [72].

Andererseits besitzt exogen zugeführtes 5-Hydroxy-tryptamin eine sehr kurze Wirkungsdauer. Im Strahlenschutzversuch wird ein optimaler Effekt nur bei intravenöser oder intraperitonealer Applikation im Zeitraum von ungefähr 5 Minuten bis unmittelbar vor der Bestrahlung erreicht [96].

Ferner machen die starken pharmakodynamischen Nebenwirkungen die praktische Verwendbarkeit von 5-Hydroxy-tryptamin als Strahlenschutzkörper zumindest zweifelhaft.

Der Schutzmechanismus des Serotonin ist überdies umstritten. Er soll nach verbreiteter Ansicht auf dem vasokonstriktiven pharmakologischen Effekt des 5-Hydroxy-tryptamin beruhen [96], die Schutzwirkung also durch Gewebshypoxie zustande kommen [64, 32, 33, 22, 128, 109]. Andererseits könnte Serotonin auch durch Neutralisierung freier Radikale wirksam werden [2, 15]. Ferner wird ein Eingreifen des 5-Hydroxy-tryptamin in komplizierte biochemische Reaktionsabläufe vermutet [99, 100]. Die Argumente für die verschiedenen Hypothesen sollen weiter unten erörtert werden.

Mit unserer eigenen experimentellen Arbeit versuchten wir, diesen ungeklärten Wirkungsmechanismus des 5-Hydroxy-tryptamin genauer zu bestimmen und darüber hinaus womöglich brauchbarere Schutzstoffe von geringerer Toxizität und verlängerter Wirkungsdauer zu finden.

Eine qualitative Prüfung der Schutzwirksamkeit von verschiedenen Oxytryptaminderivaten sollte zunächst entscheiden, ob der Schutzeffekt des Serotonin indirekt durch die von ihm bewirkten physiologischen Vorgänge (Vasokonstrik-

tion, Permeabilitätssteigerung und dergl.) oder direkt durch seine molekulare Konstitution (d. h. durch Neutralisation von Radikalen, Energieübertragung, Maskierung von strahlensensiblen Gruppen und dergl.) zustande kommt. Von der Kombination derartiger Verbindungen mit einem Serotonin-Antagonisten erwarteten wir einen Anhaltspunkt dafür, wie weit eine Neutralisation freier, für die indirekte Strahlenwirkung verantwortlicher Wasserradikale am Serotonin-Schutzeffekt beteiligt sei. Weiter wurden Serotonin-Liberatoren und Möglichkeiten der Hemmung des Serotonin-Abbaus geprüft. Außerdem untersuchten wir mehrere Hydrazin- und eine Perazin-Verbindung auf ihre Schutzwirkung. In den meisten Versuchen verwendeten wir als Maß des Schutzeffektes die Absterberate der totalbestrahlten weißen Maus.

Zur weiteren Differenzierung des Schutzmechanismus der Oxytryptaminderivate war es wesentlich festzustellen, ob dieser notwendigerweise mit einem Hypoxieeffekt verbunden sei. Dazu bedienten wir uns des folgenden Verfahrens:

Auf Grund der Beobachtung, daß der Hautinnendruck nach Röntgenbestrahlung vorübergehend in derselben Weise absinkt wie nach Injektion einer Hyaluronidaselösung (Spreading-Effekt) [38], arbeiteten *Brinkman* und *Lamberts* eine Technik aus, die erstmals die Sofortwirkung von Röntgenstrahlen unmittelbar erfaßt [34, 35, 86]. Dabei wird das Absinken eines vorerst konstant gehaltenen intrakutanen Injektionsdruckes unter Röntgenstrahlung laufend registriert. Der Druckabfall beruht wohl auf einer direkten Depolymerisierung der Mucopolysaccharidmatrix des Haut- und Unterhautbindegewebes durch die ionisierende Strahlung. Es ist bekannt, daß diese die Viskosität von Hyaluronsäurelösungen reduziert [141], während das Kollagen weitgehend strahlenresistent ist [158].

Dieses einfache biologische Modell eignet sich zur Testung von Strahlenschutzsubstanzen an Ratten, wobei auch eine quantitative Analyse möglich ist [18].

Neuerdings haben *Bacq* und Mitarb. gezeigt, daß der erwähnte Röntgeneffekt auch bei frisch getöteten und in einer Stickstoffatmosphäre bestrahlten Ratten auftritt, also sauerstoffunabhängig ist [16]. Schutzsubstanzen, die den röntgenbedingten Druckabfall in diesem System verhindern, wirken zumindest hier nicht auf Grund einer Gewebshypoxie.

Wir prüften in diesem Zusammenhang auch die praktische Brauchbarkeit dieser Technik für das rasche „Screening" von tauglichen Schutzsubstanzen.

Material und Technik

*A. Ganzkörperbestrahlung der weißen Maus**

2540 10 bis 12 Wochen alte weibliche weiße Mäuse des Basler Bürgerspital-Inzuchtstammes (BS-KS) mit einem Durchschnittsgewicht von 17 g erhielten eine einmalige Ganzkörperbestrahlung von 450, 750, 900 oder 1050 r unter folgenden Bedingungen: Röntgenapparatur Siemens Stabilipan, 200 kV, 20 mA, 0,5 mm Cu-Filter, HWS 1,05 mm Cu, Abstand Fokus—Tier 50 cm, Feldgröße 17×17 cm. Je 10 Tiere wurden zusammen in einem Kästchen mit Perspex-Deckel und Pavatex-Boden bestrahlt. Seitenwände von 4 cm Buchenholz sorgten dafür, daß ein Versuchstier am Rande des Käfigs dieselbe Seitenstreuung erhielt wie eines im Käfiginnern. Die Dosisleistung in der Mitte des Käfigs (mit Streukörper) betrug 95,0 r/min, am Feldrand 93,5 r/min.

* Dank dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Prof. *E. Zdansky* konnten die Ganztierbestrahlungen im Basler Universitäts-Röntgeninstitut vorgenommen werden. Die Dosismessungen wurden von Herrn Privatdozent Dr. *H. Lüthy*, Leiter des strahlenphysikalischen Laboratoriums, durchgeführt.

Jeweils ungefähr 0,2 ml der fraglichen Schutzsubstanz wurden den Tieren in einem bestimmten zeitlichen Abstand vor der Bestrahlung intraperitoneal oder subkutan injiziert. Kontrollen, die nur die von uns verwendeten Lösungsmittel erhielten (0,5% Weinsäure oder Aqua destillata in einem Volumen von 0,1 ml/10 g Maus), unterschieden sich in entsprechenden Vorversuchen nicht von den Kontrollen, die überhaupt nicht vorbehandelt wurden.

Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen von *Bacq* und *Herve* [9]. Freilich ist von anderer Seite mitgeteilt worden, daß NaCl- und Ringerlösung zuweilen schützend wirksam seien [58, 152], ja daß das bloße Trauma einer subkutanen oder intraperitonealen Punktion unter Umständen die Überlebenszeit von Mäusen nach Ganzkörperbestrahlung erhöhe [136].

Alle Tiere (mit Ausnahme einer besonderen Kontrollgruppe) erhielten überdies während der ersten 7 Tage nach der Bestrahlung 0,2 mg Reverin s.c./Tag, um interkurrente Infektionen zu verhindern. Regelmäßige Wartung und einheitliche Ernährung waren garantiert. Täglich wurden die Versuchstiere gewogen und die Zahl der toten notiert.

Als Kriterium für die Schutzwirkung dienten die Überlebensquote am 30. Tag post radiationem und der Verlauf der Gewichtskurve.

Entsprechend dem Postulat von *Bacq* und *Herve* [9] wurden bei unserer bloß qualitativen Untersuchung die meisten Tiere mit einer innerhalb von 30 Tagen ungefähr 100%ig letalen Dosis bestrahlt. Damit werden die großen Streuungen vermieden, die im Bereich der LD 50/30 auftreten [39] und für signifikante Ergebnisse sehr große Tierzahlen nötig machen.

In einer vororientierenden Versuchsserie (A) und im eigentlichen Hauptversuch (B) verwendeten wir beide Male Mäuse desselben BS-KS-Stammes. Die Tiere der Serie B stammten indessen aus einer dezentralisierten Zuchtstation des Bürgerspitals. Obwohl sie dort unter identischen Bedingungen wie in der Hauptstation gehalten wurden, ermittelten wir einen deutlichen Unterschied in der Strahlenempfindlichkeit zwischen den beiden Gruppen, so daß die Resultate des Hauptversuchs (B) nicht direkt mit denen des Vorversuchs (A) verglichen werden können.

Zur statistischen Sicherung unserer Resultate prüften wir die mittleren Überlebenszeiten der zu vergleichenden Tiergruppen mit dem t-Test, wobei wir für die den 30. Tag Überlebenden willkürlich eine Überlebensdauer von 30 Tagen einsetzten.

B. Injektionsdruckmessung an der lokalbestrahlten Ratte

Verwendet wurden 180 weibliche weiße Wistar-Ratten des Basler Bürgerspitals mit einem durchschnittlichen Gewicht von 180 g.

Nach Narkotisierung des Versuchstieres mit jeweils 0,2 ml Nembutal 6% i.p. wurden zwei mit einem doppelten Injektionssystem durch Schläuche verbundene feine Nadeln (Nr. 20) an der Grenze zwischen Subkutis und Kutis in die rasierte Bauchhaut der Ratte eingelegt.

Die Injektionsapparatur besteht aus zwei nebeneinander angeordneten Spritzen, deren Stempel durch einen Elektromotor langsam vorgetrieben werden (Injektion von 0,05 ml/min). Jede Spritze steht mit einer der Intrakutannadeln in Verbindung. An die beiden separaten, mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Schlauchsysteme sind im Nebenschluß je ein Druckumformer (Statham Pressure Transducer) und ein Quecksilber-Überdruckventil angeschlossen.

Der wechselnde Druck der Flüssigkeitssäule im Injektionssystem verändert durch Verformung der Transducermembran den Widerstand eines Batteriestromkreises und kann über ein Spiegelgalvanometer photokymographisch registriert werden. Das Kymographion verfügt über eine Zeitschreibung (alle 10 sec 1 Lichtmarke).

Im Tubus der Röntgenapparatur befindet sich eine mit einem Galvanometer verbundene Photozelle, deren Erregung durch ionisierende Strahlung ebenfalls auf dem Filmstreifen des Kymographen aufgezeichnet wird.

Durch ein höher gelegenes Flüssigkeitsreservoir können die beiden Systeme gefüllt, gespült und unter einen Eichdruck gesetzt werden. Die Überdruckventile treten bei ungefähr 110 mm Hg in Funktion.

Eine einfache Vorrichtung erlaubt das Einbringen relativ kleiner Volumina der Testsubstanz in den vordersten Abschnitt des jeweiligen Schlauchsystems. Die Apparatur erlaubt demnach die simultane Testung zweier verschiedener Lösungen.

Das Hautfeld, in dem sich die beiden Quaddeln bilden, wird nach Ausbildung eines konstanten Injektionsdruckes bestrahlt.

Schemata der Versuchsanordnung finden sich in früheren Publikationen [86, 18].

In einem orientierenden Vorversuch verwendeten wir zur Bestrahlung eine Machlett-Aeromax-„8"-Röhre (Fokus B) unter den Bedingungen 75 kV, 10 mA, kein zusätzliches Filter (Eigenfilterung der Röhre 0,5 mm Al), FHD 10 cm. Als Dosisleistung wurden 1000 r/min (frei Luft) gemessen.

Im Hauptversuch bedienten wir uns eines „Dermax"-Oberflächentherapiegerätes unter den Bedingungen 30 kV bzw. 50 kV, 10 mA, kein zusätzliches Filter (Eigenfilterung der Röhre 1 mm Beryllium), FHD 12 cm. Die Dosisleistung (frei Luft) betrug dabei für 30 kV 8100 r/min, für 50 kV 16 000 r/min.

Eine statistische Auswertung der Experimente erwies sich angesichts der Konstanz der Ergebnisse als überflüssig. Wurden in einer Versuchsanordnung entweder in den ersten fünf aufeinanderfolgenden oder in jeweils neun von zehn Messungen identische Resultate erzielt, so betrachteten wir das Ergebnis als schlüssig.

Dabei sind Artefakte gewissenhaft auszuschließen. Es kann nämlich durch falsches Einlegen der Intrakutannadeln entweder zu einem über den Ventildruck hinausgehenden Druckanstieg mit fehlender Strahlenreaktion oder zu einem Ausbleiben des Druckanstieges bzw. vorzeitigem Druckabfall bei Durchbruch der Quaddel kommen.

Ergebnisse

A. Untersuchungen an der totalbestrahlten weißen Maus

Kontrollen (Ergebnisse s. Tab. 1)

Die im orientierenden Vorversuch verwendete Mäusepopulation A erwies sich als bedeutend strahlenempfindlicher als diejenige des Hauptversuches B. Die LD 95/30 für die A-Mäuse betrug 750 r, diejenige für die B-Mäuse 900 r. Da beide Populationen garantiert demselben Inzuchtstamm angehören und unter absolut standardisierten Bedingungen in zwei verschiedenen Zuchtstationen gehalten wurden, müssen unkontrollierbare Einflüsse (klimatische Faktoren, Trinkwasser) und für die B-Population eventuell die Auswirkung des längeren Transportes für die Empfindlichkeitsdifferenz verantwortlich gemacht werden.

Die Absterbefolge und der Verlauf der Strahlenkrankheit stimmten im übrigen mit den aus der Literatur bekannten Angaben überein [106, 79].

Tabelle 1. Sterblichkeit der Kontrollen für die Populationen A und B.

Röntgendosis	BS/KS-Mäuse, Population B			BS/KS-Mäuse, Population A			p-Wert (t-Verteilung)
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	
450 r	40	57,5%	21,4	40	80%	26,8	
750 r	60	25 %	14,2	60	5%	8,7	$<0{,}001$
900 r	40	2,5%	7,9				
1050 r	20	0 %	5,3				

(1) = Anzahl der verwendeten Tiere.
(2) = % Überlebende am 30. Tag post rad.
(3) = mittlere Überlebenszeit in Tagen.

Im Hauptversuch beobachteten wir Sterblichkeitsgipfel nach 750 r am 9./10. Tag, nach 900 r am 4./5. und am 9. Tag, nach 1050 r am 4. und am 6. Tag. Dabei entspricht der erste Gipfel wohl dem Intestinalsyndrom [127], der zweite dem Knochenmarksyndrom als typischen Erscheinungen der Strahlenkrankheit.

Einfluß der Reverin-Abschirmung

Durch die Applikation des Antibiotikums Reverin (Pyrrolidino-methy-tetracyclin Hoechst) — 0,2 mg subkutan pro Tag während der ersten 7 Tage post radiationem — wird vor allem im eben letalen Dosisbereich (750 bis 900 r) die Sterblichkeit signifikant verzögert und herabgesetzt. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 2.

Tabelle 2. Einfluß der Reverintherapie auf die Sterblichkeit der Kontrollen (BS/KS-Mäuse der Population B).

Röntgendosis	Kontrollen mit Reverin			Kontrollen ohne Reverin			p-Wert (t-Verteilung)
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	
450 r	40	57,5%	21,4	40	52,5%	21,1	
750 r	60	25 %	14,2	40	2,5%	7,1	$<0{,}001$
900 r	40	2,5%	7,9	20	0 %	4,1	$<0{,}01$
1050 r	20	0 %	5,3	20	0 %	4,0	$<0{,}05$

(1) = Anzahl der verwendeten Tiere.
(2) = % Überlebende am 30. Tag post rad.
(3) = mittlere Überlebenszeit in Tagen.

Abbildung 1 demonstriert die deutliche Verschiebung des Letalitätsgipfels der behandelten Tiere. Dabei scheint der Knochenmarktod an die Stelle des Darmtodes zu treten, d. h., die Abschirmung bewirkt wohl eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit, aber insgesamt keine erheblich verminderte Sterblichkeitsrate.

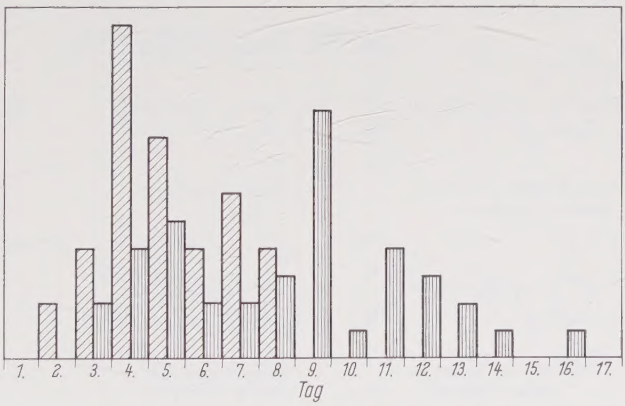


Abb. 1. Einfluß der Reverin-Abschirmung auf die zeitliche Verteilung der Todesfälle nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit 900 r (Population B). Schraffierte Säulen: Anzahl Todesfälle/Tag post rad. bei unbehandelten Kontrollen. Senkrecht schraffierte Säulen: Anzahl Todesfälle/Tag post rad. bei Kontrollen, die während der ersten 7 Tage post rad. je 0,2 mg Reverin s. c. erhielten.

Eine Gruppe von 40 Mäusen (Population A), die Reverin *vor* der Bestrahlung erhalten hatte (0,4 mg i.p. je Tier 5 min vor 450 r bzw. 750 r), unterschied sich nicht von den Kontrollen, die keine Vorbehandlung erfahren hatten.

*Versuche mit Oxytryptaminderivaten**

a) Schutzwirkung

Abbildung 2 zeigt die chemische Konstitution der von uns geprüften Verbindungen. Die verwendeten Oxytryptamine erwiesen sich in den vorausgehenden Toxizitätsprüfungen bei einer Dosierung von 50 mg/kg i.p. als sehr gut verträglich.

Stärkere Nebenwirkungen konnten wir nur beim 4-Hydroxy-ω-N,N-dimethyl-tryptamin (Psilocin) feststellen, dem natürlichen Begleitstoff des Psilocybins (Alkaloid des mexikanischen Rauschpilzes Psilocybe mexicana *Heim*) [69, 70, 71]. Die mit diesem Stoff behandelten Tiere gerieten in einen kurzdauernden, heftigen Erregungszustand.

Dosierung, Zeitpunkt der Applikation und Ergebnisse des Hauptversuchs finden sich in Tabelle 3.

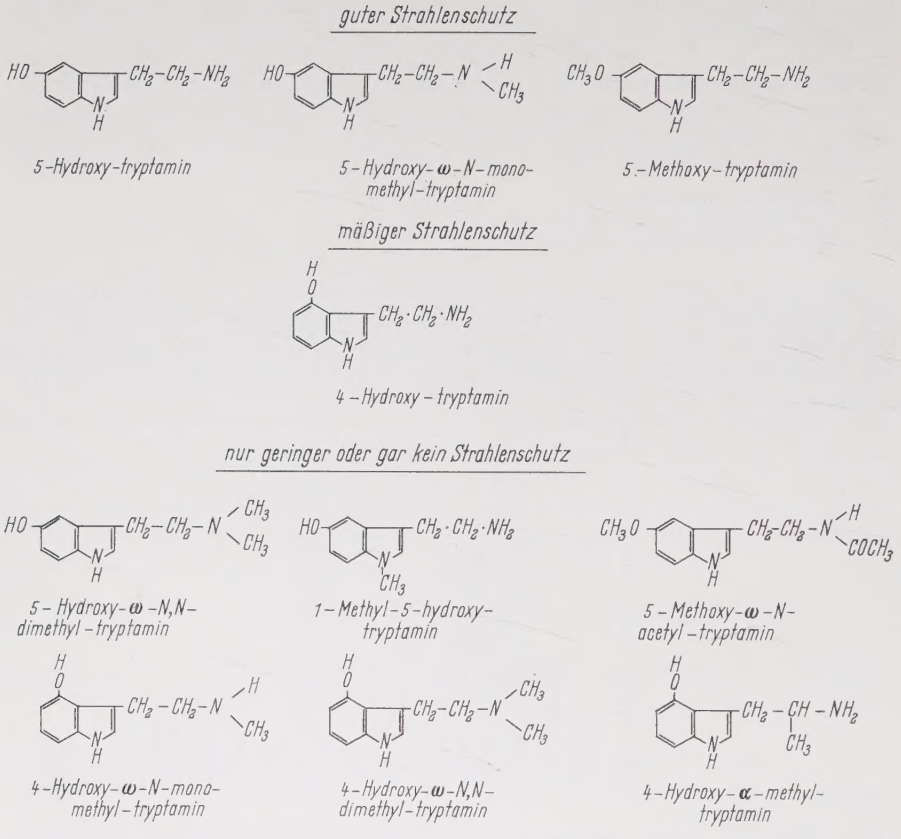


Abb. 2. Konstitution der im Strahlenschutzversuch geprüften Oxytryptamine.

* Die von uns getesteten Oxytryptaminderivate wurden von den Laboratorien der Sandoz A. G., Basel, synthetisiert und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Tabelle 3. Strahlenschutzwirkung verschiedener Oxytryptaminderivate (Population B).

Substanz (50 mg/kg i.p.) *Röntgendosis 750 r*	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5-Hydroxy-tryptamin-Kreatininsulfat	5 min vor	20	85%	27,1	<0,001
	30 min vor	20	80%	26,7	<0,001
5-Methoxy-tryptamin (Base)	5 min vor	20	100%	30	<0,001
	30 min vor	20	25%	16,1	n. s.
4-Hydroxy-tryptamin-Oxalat	5 min vor	20	55%	21,5	<0,01
	30 min vor	20	15%	15,9	n. s.
4-Hydroxy-ω-N, N-dimethyl-tryptamin (Base)	5 min vor	20	15%	12,7	n. s.
	30 min vor	20	20%	13,2	n. s.
Kontrollen (mit Reverin)		60	25%	14,2	
Röntgendosis 900 r					
5-Hydroxy-tryptamin-Kreatininsulfat	5 min vor	20	100%	30	<0,001
	30 min vor	20	30%	16,8	<0,001
5-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin-Bioxalat	5 min vor	20	100%	30	<0,001
	30 min vor	20	25%	14,2	<0,01
	120 min vor	20	0%	8,1	n. s.
5-Hydroxy-ω-N, N-dimethyl-tryptamin-Bioxalat	5 min vor	20	5%	7,8	n. s.
	30 min vor	20	0%	7,2	n. s.
1-Methyl-5-hydroxy-tryptamin-Kreatininsulfat	5 min vor	20	0%	6,6	n. s.
	30 min vor	20	0%	5,5	<0,01§
5-Methoxy-tryptamin (Base)	5 min vor	20	80%	25,6	<0,001
	30 min vor	20	60%	23,6	<0,001
5-Methoxy-ω-N-acetyl-tryptamin (Base)	5 min vor	20	0%	7,2	n. s.
	30 min vor	20	0%	8,7	n. s.
4-Hydroxy-tryptamin-Oxalat	5 min vor	40	12,5%	10,2	<0,2
	30 min vor	20	5%	11,9	<0,01
4-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin-Oxalat	5 min vor	20	0%	6,5	n. s.
	30 min vor	20	0%	5,3	<0,01§
4-Hydroxy-ω-N, N-dimethyl-tryptamin (Base)	5 min vor	20	0%	6,2	n. s.
	30 min vor	20	0%	5,4	<0,05§
4-Hydroxy-α-methyl-tryptamin-Bimaleinat	5 min vor	20	0%	8,6	n. s.
	30 min vor	20	0%	7,6	n. s.
Kontrollen (mit Reverin)		40	2,5%	7,9	
Röntgendosis 1050 r					
5-Hydroxy-tryptamin-Kreatininsulfat	5 min vor	20	65%	23,5	<0,001
5-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin-Bioxalat	30 min vor	20	5%	6,5	< n. s.
5-Methoxy-tryptamin (Base)	5 min vor	20	60%	22,3	<0,001
4-Hydroxy-tryptamin-Oxalat	5 min vor	20	5%	9,0	<0,01
Kontrollen (mit Reverin)		20	0%	5,3	

(1) = Zeitpunkt der Applikation der Schutzsubstanz.
(2) = Anzahl der verwendeten Tiere.
(3) = % Überlebende am 30. Tage post rad.
(4) = mittlere Überlebenszeit in Tagen.
(5) = p-Wert (t-Verteilung) für Unterschiedsdifferenz zu Kontrollen
n. s.: nicht signifikant, § signifikante Verkürzung der mittleren Überlebenszeit.

Der Unterschied der durchschnittlichen Überlebensdauer der mit Serotonin, 5-Methoxy-tryptamin und 5-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin vorbehandelten Tiere zu der der Kontrollen ist hochsignifikant. Auch dem 4-Hydroxy-tryptamin kommt eine geringe Schutzwirkung zu, die zu einer eben noch signifikanten Verlängerung der mittleren Überlebenszeit führt. Zwischen dem Ausmaß des Strahlenschutzes von Serotonin, 5-Methoxy-tryptamin und 5-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin bestehen keine statistisch gesicherten Unterschiede. Indessen besitzt das 5-Methoxy-tryptamin gegenüber den beiden anderen hochwirksamen Substanzen eine eindeutig verlängerte Wirkungsdauer. Die Aktion des 4-Hydroxy-tryptamin liegt mit Sicherheit ($p < 0{,}001$) unter derjenigen von 5-Hydroxy-tryptamin, 5-Methoxy-tryptamin und 5-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin.

Alle anderen im Hauptversuch geprüften Oxytryptaminderivate erwiesen sich als wirkungslos. Die in Tabelle 1 angeführte, eben noch signifikante Verkürzung der mittleren Überlebenszeit bei einigen nicht schützenden Verbindungen dürfte wohl nicht als sensibilisierender Effekt zu deuten sein, sondern als bloße unspezifische Summation einer in der Toxizitätsprüfung nicht erfaßten Schädlichkeit mit der Noxe der Strahlenwirkung.

Mit diesen Resultaten stimmen die Ergebnisse des Vorversuches gut überein, in dem wir an 260 Mäusen der Population A die Substanzen 5-Hydroxy-tryptamin, 5-Methoxy-tryptamin, 5-Methoxy-ω-N-acetyl-tryptamin und 4-Hydroxy-tryptamin (je 50 mg/kg i.p.) geprüft hatten. Die Röntgendosen betrugen 450 r und 750 r. Dabei war der Schutzeffekt des 4-Hydroxy-tryptamins entsprechend dem niedrigeren Dosisbereich mit einem $p < 0{,}001$ sogar hochsignifikant, und selbst dem im Hauptversuch unwirksamen 5-Methoxy-ω-N-acetyl-tryptamin kam ein eben noch signifikanter Strahlenschutz zu ($p < 0{,}01$).

Über einen Teil der Resultate dieser Versuchsanordnung wurde von uns schon andernorts berichtet [46a].

Der Verlauf der Gewichtskurven von geschützten und nicht geschützten Tieren ist in Abbildung 3 dargestellt.

Der initiale Gewichtsverlust während der ersten 4 Tage ist bei beiden Gruppen gleich. Danach kommt es bei den geschützten Tieren zum Wiederansteigen des Körpergewichtes, zu einem erneuten Abfall bis zum 11. Tag und schließlich zur endgültigen Gewichtszunahme über den Ausgangswert hinaus, während die nicht geschützten Tiere bis zu ihrem Tode stetig an Gewicht verlieren. Die beiden

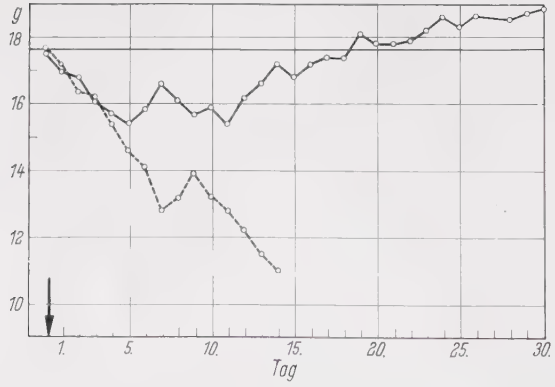


Abb. 3. Gewichtskurven geschützter und ungeschützter Gruppen nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit 900 r (Population B). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Bestrahlung. ——— Verlauf der Durchschnittsgewichte von 60 mit wirksamen Oxytryptaminen vorbehandelten Tieren. – – – – Verlauf der Durchschnittsgewichte von 40 Kontrollen.

Gewichtsminima entsprechen zeitlich dem Intestinal- und dem Knochenmarksyndrom.

Frappierend ist die hohe Spezifität der Serotonin-Struktur für die Strahlenschutzwirkung. Während die Methylierung der 5-Hydroxy-Gruppe oder der endständigen Aminogruppe den Schutzeffekt der Verbindung überhaupt nicht tangiert, führen die Acetylierung des endständigen Stickstoffs zu einem weitgehenden und die doppelte Methylierung sogar zum völligen Wirkungsverlust im Strahlenschutzversuch. Auch die Methylierung des Indolstickstoffs hebt den Schutzeffekt auf.

Wird die Hydroxy-Gruppe von Stellung 5 nach Stellung 4 verschoben, so resultiert eine starke Wirkungsverminderung. Diese geringe schützende Aktivität des 4-Hydroxy-tryptamins geht aber sowohl nach Methylierung oder Dimethylierung des endständigen Stickstoffs als auch nach Substitution einer Methylgruppe in α-Stellung völlig verloren.

Es ist nun von Interesse, die Strahlenschutzwirkung der substituierten Oxyindolderivate mit ihrem pharmakologischen Charakter zu vergleichen. Eine Zusammenstellung unter Verwendung von Literaturangaben findet sich in Tabelle 4.

Auffällig ist dabei das weitgehende Fehlen einer Parallelität zwischen dem Ausmaß der Schutzwirkung und der pharmakologischen Aktivität der geprüften Verbindungen [157, 56, vgl. auch 160, 161, 162].

b) Antagonisierung der Schutzwirkung

Die Verminderung des Serotonin-Schutzeffektes durch Antagonisten wie LSD und Brom-LSD wurde mehrfach beschrieben und jeweils mit der Antagonisierung der pharmakologischen Wirkungen des Serotonins erklärt [32, 97, 128]. Diese älteren Antagonisten des 5-Hydroxy-tryptamin zeigen indessen bedeutende Nebenwirkungen.

Tabelle 4. Vergleich von Strahlenschutzeffekt und pharmakologischer Wirkung verschiedener Oxytryptaminderivate.

	Strahlenschutzwirkung	Kontraktion des isolierten Rattenuterus* x	Kontraktion des Magenstreifenpräp. der Ratte** x
5-Hydroxy-tryptamin	++++	1	1
5-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin	++++	4	6,3
5-Hydroxy-ω-N,N-dimethyl-tryptamin	—	10	10
1-Methyl-5-Hydroxy-tryptamin	—	3,5	
5-Methoxy-tryptamin	++++	2	20
5-Methoxy-ω-N-acetyl-tryptamin	+		
4-Hydroxy-tryptamin	++	4	1,8
4-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin	—	40	
4-Hydroxy-ω-N,N-dimethyl-tryptamin	—		
4-Hydroxy-α-methyl-tryptamin	—		

* Angaben nach [151], Versuche ohne Monoaminooxydasehemmung.
** Angaben nach [157], Versuche ohne Monoaminooxydasehemmung.
x = relative Konzentration, um den gleichen Effekt zu erzielen wie Serotonin.

Wir verwendeten für unsere Versuche den hochspezifischen neuen Serotonin-Antagonisten Deseril (1-Methyl-D-Lysergsäure-butanolamid Sandoz), der außer seiner Serotonin-hemmenden Wirkung praktisch keine pharmakologischen Eigenschaften aufweist [53]. Er ist bis zu achtmal wirksamer als LSD und vermag gewisse vaskuläre Serotonin-Effekte bereits in einem Verhältnis Antagonist:Agonist wie 1:4000 weitgehend aufzuheben [55].

Unsere Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

Demnach wird der Schutzeffekt von Serotonin, 5-Methoxy-tryptamin und 4-Hydroxy-tryptamin durch Kombination mit Deseril fast vollständig zunichte

Tabelle 5.

Hemmung des Strahlenschutzeffektes von Oxytryptaminderivaten durch Deseril (Population B)

	Röntgendosis 750 r				Röntgendosis 900 r			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
5-Hydroxy-tryptamin 50 mg/kg i.p. 5 min vor	20	85%	27,1	< 0,001	20	100%	30,0	< 0,001
5-Hydroxy-tryptamin 50 mg/kg i.p. 5 min vor + Deseril 10 mg/kg s.c. 30 min vor	20	25%	16,3		20	0%	9,9	
5-Methoxy-tryptamin 50 mg/kg i.p. 5 min vor	20	100%	30,0	< 0,001	20	80%	25,6	< 0,001
5-Methoxy-tryptamin 50 mg/kg i.p. 5 min vor + Deseril 10 mg/kg s.c. 30 min vor	20	5%	10,8		20	5%	12,1	
4-Hydroxy-tryptamin 50 mg/kg i.p. 5 min vor	20	55%	21,5	< 0,001	40	12,5%	10,2	< 0,6
4-Hydroxy-tryptamin 50 mg/kg i.p. 5 min vor + Deseril 10 mg/kg s.c. 30 min vor	40	10%	10,8		20	0%	9,1	
Kontrollen	60	25%	14,2		40	2,5%	7,9	
Deseril 10 mg/kg s.c. 30 min vor	20	5%	11,4		20	0%	7,4	

Schutzeffekt durch Deseril (Population A)

	Röntgendosis 750 r				Röntgendosis 900 r			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
Deseril 10 mg/kg s.c. 30 min vor	20	15%	13,4	0,02				
Kontrollen (mit Reverin)	60	5%	8,7					

(1) = Anzahl der verwendeten Tiere.
(2) = % Überlebende am 30. Tag post rad.
(3) = mittlere Überlebenszeit in Tagen.
(4) = p-Wert (t-Verteilung).

gemacht. Das molekulare Verhältnis Schutzsubstanz:Deseril betrug in diesen Versuchen etwa 10:1. Dabei ist Deseril in der verwendeten Dosis (10 mg/kg s.c.) nicht nur nicht toxisch, sondern verlängert je nach den Versuchsbedingungen sogar selbst geringfügig die mittlere Überlebenszeit der bestrahlten Tiere.

c) Abbauhemmung

Die Wirkungsdauer der Oxytryptaminderivate ist außerordentlich kurz (s. Tab. 3).

Um eventuell einen verlangsamten Abbau der Schutzsubstanz zu erreichen, unterzogen wir einen Teil der Tiere einer Vorbehandlung mit Iproniazid (Marsilid Roche) [167, 168, 169]. Dieser Stoff erhöht durch Hemmung der Monoaminoxydase den Gehalt der Gewebe an endogenem Serotonin [123, 124].

Während die Kombination von Iproniazid (200 mg/kg Marsilid-Phosphat i.p. 21 Stunden vor Bestrahlung) und Serotonin (50 mg/kg i.p. 5 min vor Bestrahlung) ohne die geringste Nebenwirkung ertragen wurde, reagierten die Tiere auf die Kombination Marsilid/5-Methoxy-tryptamin (gleiche Dosen und Zeitabstand) mit einem bald sich einstellenden Vergiftungsbild, das durch einen hochgradigen Erregungszustand, stark erweiterte Lidspalten, extreme Lordose, Springkrämpfe und terminale Atemlähmung gekennzeichnet war. (Die Symptomatik imponierte als Gegenstück zum Reserpin-Syndrom.)

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Danach kommt es zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Wirkungsdauer des 5-Hydroxy-tryptamin. Die Wirkung des 5-Methoxy-tryptamin wird in hohem Maße potenziert. Marsilid allein zeigt, zumindest in der angewendeten Applikationsform, keinen Schutzeffekt.

Wirksamkeit von Serotonin-Liberatoren

Eine Strahlenschutzwirkung kann auch indirekt durch Stoffe erreicht werden, die endogenes gebundenes 5-Hydroxy-tryptamin freisetzen oder dessen Haft-

Tabelle 6. Einfluß der Abbauhemmung auf die Strahlenschutzwirksamkeit von Oxytryptaminen (Population B).

		Röntgendosis 900 r			
		(1)	(2)	(3)	(4)
5-Hydroxy-tryptamin	50 mg/kg i.p. 30 min vor	20	30%	16,8	< 0,001
5-Hydroxy-tryptamin + Iproniazid*	50 mg/kg i.p. 30 min vor 200 mg/kg i.p. 21 Std. vor	20	85%	27,9	
5-Methoxy-tryptamin	10 mg/kg i.p. 30 min vor	20	0%	7,9	< 0,001
5-Methoxy-tryptamin + Iproniazid*	5 mg/kg i.p. 30 min vor 200 mg/kg i.p. 21 Std. vor	20	35%	18,0	
Iproniazid*	200 mg/kg i.p. 21 Std. vor	20	0%	7,1	
Kontrollen (mit Reverin)		40	2,5%	7,9	

(1) = Anzahl der verwendeten Tiere.
(2) = % Überlebende am 30. Tag post rad.
(3) = mittlere Überlebenszeit in Tagen.
(4) = p-Wert (t-Verteilung).
* Marsilid-Phosphat (Roche).

Tabelle 7. Wirksamkeit von Serotoninliberatoren im Strahlenschutzversuch (Population A).

		Röntgendosis 750 r			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Reserpin* 1 mg/kg s.c.	4 Std. vor	20	10%	10,2	$< 0{,}6$
	8 Std. vor	20	30%	14,9	$< 0{,}02$
	20 Std. vor	20	25%	14,7	$< 0{,}01$
Tetrabenazin** 25 mg kg s.c.	10 min vor	20	20%	13,4	$< 0{,}05$
	30 min vor	20	15%	12,7	$< 0{,}05$
	60 min vor	20	15%	13,9	$< 0{,}01$
	120 min vor	20	0%	4,8	$< 0{,}001$§
Kontrollen (mit Reverin)		60	5%	8,7	

(1) = Zeitpunkt der Applikation der Schutzsubstanz.
(2) = Anzahl der verwendeten Tiere.
(3) = Überlebende am 30. Tag post rad.
(4) = mittlere Überlebenszeit in Tagen.
(5) = p-Wert (t-Verteilung) für Unterschiedsdifferenz zu Kontrollen.
§: signifikante Verkürzung der mittleren Überlebenszeit.
* Serpasil (CIBA).
** Nitoman (Roche).

fähigkeit vermindern. Das Rauwolfiaalkaloid Reserpin (Serpasil Ciba) [19, 20] wurde in diesem Zusammenhang bereits erwähnt.

Da die von uns verwendeten BS-KS-Mäuse eine ausgesprochene Reserpin-Intoleranz zeigten (Maximaldosis ohne stärkere Nebenwirkungen 1 mg/kg s.c.), war es uns nicht möglich, die indirekte Schutzwirkung dieser Verbindung näher zu studieren.

Die Benzochinolizine bewirken eine Serotonin-Freisetzung, die rasch, kurzdauernd und fast ausschließlich im Gehirn, kaum in der Peripherie erfolgt [125, 126]. Der Prototyp dieser Stoffklasse, das Tetrabenazin (Nitoman Roche), wurde in der von uns injizierten hohen Dosis (25 bzw. 50 mg/kg s.c.) von den Tieren ohne weiteres ertragen.

Einen Teil der Ergebnisse zeigt Tabelle 7.

Demnach konnten wir den Reserpinschutzeffekt bestätigen. Sein geringes Ausmaß erklärt sich durch die ungenügende Dosierung. Überdies fanden wir, daß auch Tetrabenazin eine gewisse, eben signifikante Schutzwirkung ausübt.

Der maximal mögliche Schutz wird beim Reserpin — in Übereinstimmung mit den Literaturangaben [101] — durch Gabe 20 Stunden vor, beim Nitoman durch Gabe 60 min vor Bestrahlung erzielt. Diese Zeitabstände stehen mit dem zeitlichen Verlauf der Serotonin-Freisetzung in Einklang.

Wirksamkeit von Hydrazinen und Thiaethylperazin*

Kürzlich wurde von *Jaques* und *Meier* über einen Strahlenschutzeffekt von 1-Hydrazinophthalazin (Apresolin Ciba) berichtet [75]. Diese Verbindung zeichnet sich durch lange Wirkungsdauer und große therapeutische Breite aus.

* Die von uns getesteten Hydrazine wurden von Herrn Prof. *S. Fallab* synthetisiert und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Wir sahen uns deshalb veranlaßt, den Apresolineffekt nachzuprüfen und außerdem andere Hydrazinderivate zu testen. Verwendet wurden 5-Phenyl-2-Hydrazino-thiazol, 4-Phenyl-2-Hydrazino-thiazol, 4-Carboxy-2-Hydrazino-thiazol und 2-Hydrazino-thiazol. Überdies untersuchten wir das Antiemetikum Thiaethylperazin (Torecan Sandoz), das bei Gabe *nach* therapeutischen Röntgenbestrahlungen die Hypohämoglobinämie und Leukopenie vermindern soll [151], auf eine eventuelle Wirksamkeit im Strahlenschutzversuch.

Keine der Substanzen zeigte in den von uns verwendeten Dosierungen irgendeine Nebenwirkung.

Die Versuchsanordnung und ihre Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Keines der geprüften Präparate erwies sich als schutzwirksam. Auch den Apresolineffekt konnten wir nicht bestätigen, was freilich durch die Tatsache erklärt werden mag, daß diese Substanz ihre Schutzwirkung nur in einem sehr engen Dosierungsbereich (um 10 mg/kg s.c. oder i.p.) entfaltet [75].

B. Injektionsdruckmessung an der lokalbestrahlten Ratte

Kontrollen

Bereits nach Röntgendosen von etwa 50 r kommt es in der mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllten Intrakutanquaddel zu einem beträchtlichen Druckabfall (Abb. 4 a). Die Latenzzeit bis zum Einsetzen der Reaktion beträgt mindestens 0,5 sec, kann aber auch bis zu 2 sec betragen.

Dieser biologische Strahleneffekt ist außerordentlich regelmäßig. In unseren über 200 Kontrollversuchen mit NaCl-Quaddeln haben wir, mit Ausnahme der eindeutig bestimmbaren Artefakte, kein einziges Mal das Fehlen des strahlenbedingten Druckabfalls beobachtet.

Die mit destilliertem Wasser, 20% NaCl oder 0,9% NaCl erzeugten Quaddeln zeigten qualitativ und quantitativ identische Röntgenreaktionen. Es scheint demnach der strahlenbedingte Druckabfall von den osmotischen Verhältnissen unabhängig zu sein.

Oxytryptamine

a) Wurde statt einer der obenerwähnten Kontrollflüssigkeiten 0,5% Serotonin-Lösung (in destilliertem Wasser) injiziert (Abb. 4 b), so blieb der Quaddeldruck auch nach Röntgendosen von mehr als 3000 r konstant.

Auch 0,05%-Lösung schützte noch (Abb. 4 c), während eine Serotonin-Konzentration von 0,005% den Druckabfall nicht mehr verhinderte (Abb. 4 d).

Wurde das 5-Hydroxy-tryptamin nicht lokal appliziert, sondern 5 min vor Bestrahlung in einer Dosis von 15 mg/kg oder 50 mg/kg i.p. injiziert, so kam es zu einem strahlenbedingten Druckabfall in den Intrakutanquaddeln.

b) 0,5% 5-Methoxy-tryptamin schützte im gleichen Ausmaß wie 0,5% Serotonin (Abb. 4 e).

c) 1% 4-Hydroxy-tryptamin hatte ebenfalls einen Schutzeffekt (Abb. 4 f).

Deseril

Der Serotonin-Antagonist Deseril erwies sich auch in dieser Versuchsanordnung selber als schwache Schutzsubstanz; Quaddeln mit 0,1% Deserillösung zeigten regelmäßig einen verzögerten und geringeren Druckabfall im Vergleich mit den Kontrollquaddeln.

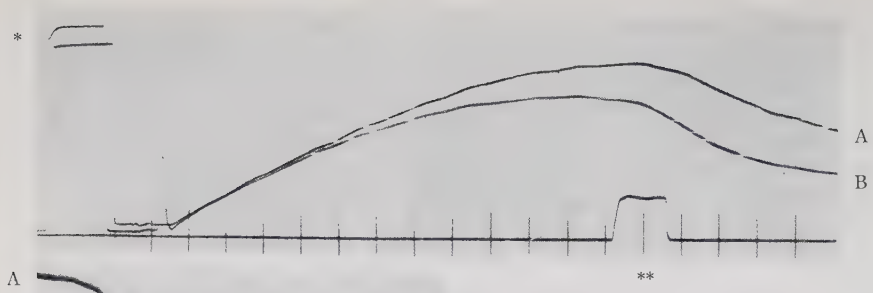
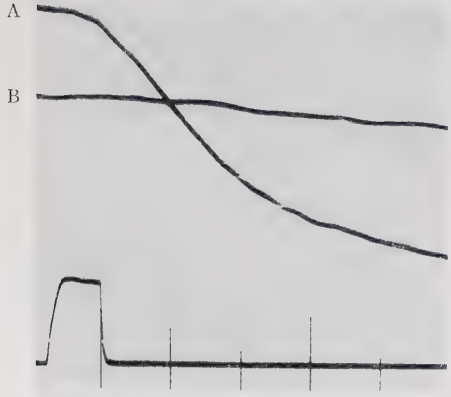
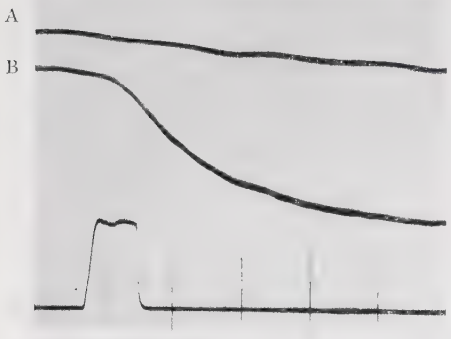


Abb. 4. Injektionsdruck-Kurven.

a: Bei * Druckeichung: etwa 100 mmHg. Bei ** Bestrahlung. Quaddel A: physiologische NaCl-Lösung; Quaddel B: physiologische NaCl-Lösung; Röntgendosis 3410 r.



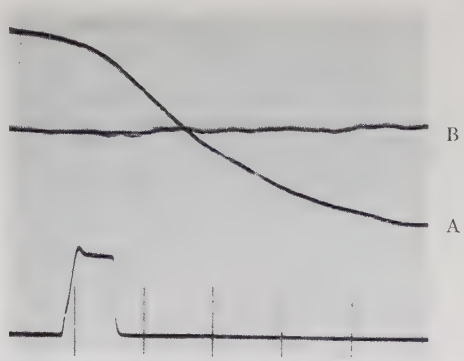
b: Quaddel A: physiologische NaCl-Lösung; Quaddel B: 0,5% 5-Hydroxy-tryptamin-Lösung; Röntgendosis 1780 r.



c: Quaddel A: 0,05% 5-Hydroxy-tryptamin-Lösung; Quaddel B: physiologische NaCl-Lösung; Röntgendosis 1780 r.

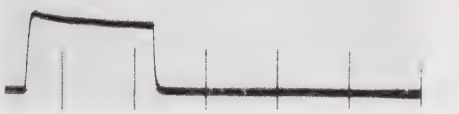
d: Quaddel A: 0,005% 5-Hydroxy-tryptamin-Lösung; Quaddel B: physiologische NaCl-Lösung; Röntgendosis 2370 r.

Abb. 4. e: Quaddel A: physiologische NaCl-Lösung; Quaddel B: 0,5% 5-Methoxy-tryptamin-Lösung; Röntgendosis 1630 r.



f: Quaddel A: physiologische NaCl-Lösung; Quaddel B: 1% 4-Hydroxy-tryptamin-Lösung; Röntgendosis 285 r.

g: Quaddel A: 0,1% Lösung von Substanz 48/80; Quaddel B: physiologische NaCl-Lösung; Röntgendosis 2810 r.



Verständlicherweise vermochte deshalb der Zusatz von 0,1% Deseril zu einer 0,5%-Serotonin-Lösung deren Schutzeffekt nicht aufzuheben.

Substanz 48/80

Die Verbindung 48/80 (Polymer von N-Methyl-homoanisylamin und Formaldehyd) vermag, insbesondere aus den Mastzellen der sehr serotoninreichen Rattenhaut, neben Histamin auch 5-Hydroxy-tryptamin freizusetzen [24, 25].

Eine 0,1%-Lösung entfaltete dementsprechend eine hervorragende Schutzwirkung, wobei sogar jeweils der Druckabfall in der neben der Testquaddel befindlichen Kontrollquaddel — offenbar durch Diffusion — herabgesetzt wurde (Abb. 4 g).

0,001% Substanz 48/80 erwies sich dagegen als unwirksam.

Tabelle 8. Hydrazine und Thiaethylperazin im Strahlenschutzversuch (Population B).

	Röntgendosis 900 r				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Thiaethylperazin*	10 mg/kg s.c.	5 min vor	20	0%	6,7
	10 mg/kg i.p.	5 min vor	20	10%	9,4
	10 mg/kg s.c.	70 min vor	20	0%	6,5
	10 mg/kg i.p.	70 min vor	20	0%	6,9
	10 mg/kg i.p.	5 min nach	20	0%	6,2
	1 mg/kg i.p.	70 min vor	20	0%	7,0
1-Hydrazino-phthalazin**	50 mg/kg i.p.	25 min vor	20	0%	7,1
	50 mg/kg i.p.	30 min vor	20	0%	6,9
	1 mg/kg i.p.	5 min vor	20	0%	7,2
	1 mg/kg i.p.	30 min vor	20	0%	7,0
5-Phenyl-2-Hydrazino-thiazol	50 mg/kg i.p.	5 min vor	20	0%	6,5
	50 mg/kg i.p	30 min vor	20	0%	7,0
	1 mg/kg i.p.	5 min vor	20	0%	7,2
	1 mg/kg i.p.	30 min vor	20	0%	7,0
4-Phenyl-2-Hydrazino-thiazol	50 mg/kg i.p.	5 min vor	20	0%	7,9
	50 mg/kg i.p.	30 min vor	20	0%	7,5
4-Carboxy-2-Hydrazino-thiazol	50 mg/kg i.p.	5 min vor	20	0%	7,3
	50 mg/kg i.p.	30 min vor	20	0%	7,5
2-Hydrazino-thiazol	50 mg/kg i.p.	5 min vor	20	0%	8,8
	50 mg/kg i.p.	70 min vor	20	0%	8,3
	1 mg/kg i.p.	5 min vor	20	0%	8,0
	1 mg/kg i.p.	30 min vor	20	0%	8,4
Kontrollen (mit Reverin)			40	2,5%	7,9

(1) = Dosierung und Applikationsform der Testsubstanzen.
(2) = Zeitpunkt der Injektion.
(3) = Anzahl der verwendeten Tiere.
(4) = Überlebende am 30. Tag post rad.
(5) = mittlere Überlebenszeit in Tagen (unterscheidet sich nirgends statistisch signifikant von der der Kontrollen).
* Torecan (Sandoz).
** Apresolin (Ciba).

Diskussion

Zum Wirkungsmechanismus der Oxytryptamine

Die Tatsache, daß Serotonin und verwandte Substanzen sich auch im sauerstoffunabhängigen Modellversuch von *Brinkman-Lamberts* als hervorragende Strahlenschutzverbindungen erweisen, schließt eine wesentliche Beteiligung eines Hypoxieeffektes an der Strahlenschutzwirkung der Oxytryptamine mit Sicherheit aus. Gleichzeitig erweist sich durch diese Untersuchung an einem

azellulären System die permeabilitätssteigernde Wirkung des 5-Hydroxytryptamin als irrelevant für dessen Schutzeffekt.

Das Resultat stimmt mit den Ergebnissen von *Alexander* und Mitarb. am Polymethacrylat-Modell überein [2].

Die Strahlenschutzwirkung der Oxytryptaminderivate zeigt keine quantitative Parallelität zu ihren anderen pharmakologischen Effekten. Auch dadurch wird es unwahrscheinlich, daß eine indirekte physiologische Wirkung der Oxytryptamine an ihrem Schutzeffekt beteiligt ist.

Die weitgehende Antagonisierung des Schutzeffektes von Oxytryptaminderivaten durch den Serotonin-Antagonisten Deseril in bereits sehr kleinen Konzentrationen macht eine Neutralisierung freier Wasser-Radikale durch diese Verbindungen sehr zweifelhaft, zumal Deseril die Oxytryptaminmoleküle nicht verändert und selbst keine Nebenwirkungen erzeugt.

Der Vergleich der Wirksamkeit verschieden substituierter Derivate zeigt die hohe Spezifität der Serotonin-Struktur für den Schutzmechanismus. Dabei ist es wesentlich, daß der endständige Stickstoff seine Reaktivität bewahrt und daß der Indolring nicht tangiert wird. Die Hydroxygruppe scheint an der Schutzwirkung des Serotonins keinen besonderen Anteil zu haben.

Die molekulare Spezifität der Tryptamingruppe entspricht derjenigen der Benzoesäuren [5], der Dithiocarbamate [21], der Cystein-Cysteamin-Gruppe [89, 91, 45], der Merkaptoalkylguanidine [143], Phenone [46], Amidine [153], Merkaptopyridoxine [80] und Thiazolidine [76]. Als Extremfall sind selbst bedeutende Unterschiede in der Schutzwirkung von stereoisomeren Verbindungen beschrieben worden [29, 82].

Nachdem indirekte physiologische Wirkungen oder die Neutralisierung freier Wasser-Radikale den Schutzeffekt der Oxytryptamine nicht zu erklären vermögen, muß eine reversible Verbindung oder Anlagerung zwischen strahlenempfindlichem Substrat und Schutzmolekül angenommen werden. Der Wirkungsmechanismus würde also in einer Energieübertragungsreaktion, einer Abschirmung empfindlicher Gruppen gegen reaktive Radikale oder einem Reparationsprozeß bestehen.

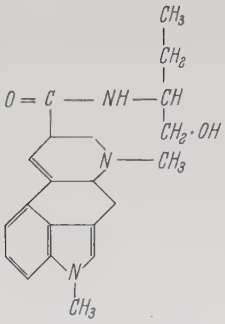
Aromatische Ringe sind durch ihre Resonanzstruktur zur Abpufferung von Energie besonders geeignet. Entsprechende Energieübertragungen sind an biologischen [5] und chemischen [1, 3] Systemen demonstriert worden.

Gegen eine Energieübertragung spricht indessen, daß nur unionisierte Amine als Überträger in Frage kommen, während zum Beispiel Serotonin im physiologischen Milieu als Kation vorliegt [2].

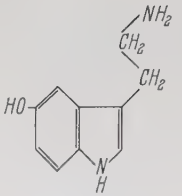
Eine chemische Reaktion entsprechend der Bildung gemischter Disulfide durch Zusammentreten von SH-Körpern und radiosensiblen Molekülen [47, 48, 49] findet bei Aminen offenbar nicht statt [62].

Dagegen könnte der Schutz gewisser Fermente gegenüber Stickstofflost als Modell für den anzunehmenden Vorgang dienen. Es kommt dabei zu einer reversiblen Bindung und Abschirmung der empfindlichen Gruppe des Enzyms durch sein jeweiliges Substrat [17, 165] oder verschiedene, insbesondere aromatische Amine [42].

Die Spezifität der schutzwirksamen Struktur läßt ebenso spezifische Rezeptoren vermuten [vgl. 65]. Dadurch könnte auch die selektive Hemmung der Schutzwirkung durch Deseril in sehr kleinen Konzentrationen erklärt werden. Während Serotonin und seine Verwandten eine frei bewegliche Seitenkette besitzen, ist der Tryptaminanteil des Deseril räumlich fixiert (Abb. 5), was ihm möglicherweise eine erhöhte Rezeptoraffinität verleiht. Die Tryptaminstruktur, die im Deseril-Gerüst enthalten ist, mag im übrigen für dessen allerdings nur geringe Schutzwirksamkeit verantwortlich sein.



Deseril = 1-Methyl-D-Lysergsäure-butanolamid



5-Hydroxy-tryptamin

Abb.5. Konstitution von Deseril.

Die Analyse der Gewichtskurven geschützter und ungeschützter Tiere, die letalen Röntgendosen ausgesetzt waren, spricht gegen eine direkte Verminderung der primären Strahlenschädigung durch Oxytryptamine. Der Schutz eines Regenerationsfaktors im Sinne von *Cronkite* [43] ist in Erwägung zu ziehen. Die Ergebnisse entsprechen denjenigen anderer Untersucher [39, 11, 87, 40, 41, 156]. Der identische initiale Gewichtsverlust der geschützten und ungeschützten Tiere beruht nach *Patt* wahrscheinlich auf Anorexie [120].

Die Folgerungen, die wir aus unseren Versuchen gezogen haben, widersprechen teilweise den in der Literatur vertretenen Ansichten. Wie wir gezeigt haben, ist es keineswegs nötig, wegen der Tatsache der Aufhebung des Schutzeffektes von 5-Hydroxy-tryptamin durch seine pharmakologischen Antagonisten für die strahlenbiologische Aktivität des Serotonins eine indirekte physiologische Wirkung verantwortlich zu machen, wie dies vielfach getan wird. Ebensowenig geht es an, aus der Vasoaktivität der Tryptaminderivate einerseits [134, 66, 118] und dem wohlbekannten Phänomen, daß Hypoxie in vielen biologischen Systemen einen guten Strahlenschutz bewirkt, andererseits ohne weiteres den Schluß zu ziehen, das vasoaktive Serotonin wirke über einen Sauerstoffmangel im Erfolgsorgan der Strahlenschädigung [32, 22, 109].

Während der Schutzeffekt des Atmungsgiftes NaCN [6], des Methaemoglobin-Bildners p-Amino-propio-phenon [150] oder der einfachen hypovolämischen Hypotension [56] offenkundig auf einer Gewebshypoxie beruht, konnte beispielsweise kürzlich mit Hilfe einer Analyse der Elektronenspinresonanz bestrahlter Eiweiße bewiesen werden, daß das ebenfalls stark hypotensive [115] Cysteamin im Sinne *Eldjarns* [47, 48, 49] wahrscheinlich durch Disulfidbildung direkt mit dem strahlensensiblen Substrat unter Aufnahme eines unpaaren Elektrons oder Elektronenloches reagiert [61, 62], ohne daß seine Hypoxiewirkung für den Strahlenschutz verantwortlich wäre.

Ein gewichtiges Argument für den Anteil eines Hypoxieeffektes an der Schutzwirkung des 5-Hydroxy-tryptamin sind die Versuche von *van den Brenk* und *Moore* [33]. Die Autoren berichten über deren völlige Aufhebbarkeit durch gleichzeitige Applikation von Sauerstoff mit 5 Atmosphären Druck.

Daß Sauerstoff den Effekt gewisser Schutzsubstanzen verhindert [138, 139, 140, 51], beweist keineswegs, daß diese über eine wie auch immer zustande kommende Erniedrigung der zellulären Sauerstoffspannung wirksam werden. Man kann gerade so gut annehmen, daß die in Anwesenheit von Sauerstoff im wäßrigen Milieu durch Bestrahlung gebildeten HO_2-Radikale und H_2O_2-Moleküle mit den Schutzsubstanzen um ionisierte Gruppen konkurrieren, die durch die

Schutzsubstanzen geförderte Restitution verhindern und so die sekundären irreversiblen Folgereaktionen der getroffenen Moleküle bewirken.

Ein derartiges Verhalten des Sauerstoffs ist durch *Alper* in seiner Theorie der metionischen Reaktionen postuliert [4] und durch die experimentellen Untersuchungen von *Gordy* [60] und *Engelhard* [50] demonstriert worden.

Überdies scheint es angesichts der frappierenden Ähnlichkeit zwischen Sauerstoffvergiftung und Strahlenwirkung [57] sehr wohl möglich, daß die Ergebnisse von *van den Brenk* und *Moore* — in der uns einzig zugänglichen ersten Mitteilung werden keine Kontrollversuche angeführt — auf einer bloßen Summation zweier durch einen gemeinsamen Mechanismus wirksamer Noxen beruhen.

Der ursprünglich sehr plausible Vorgang einer Neutralisierung freier Wasser-Radikale [2, 15] kommt als Wirkungsmechanismus für den Schutzeffekt der Oxytryptamine nicht mehr in Betracht, seit dessen Aufhebbarkeit durch kleine Gaben von LSD, Brom-LSD oder Deseril bekannt ist.

Von der Arbeitsgruppe von *Langendorff* wurde neben dem peripheren auch ein zentraler Angriffspunkt des 5-Hydroxy-tryptamin in Betracht gezogen [93, 97, 98]. Freilich ist zu bedenken, daß exogen zugeführtes 5-Hydroxy-tryptamin die Bluthirnschranke nur schwer passiert [23]. Dieselben Autoren heben auch den bedeutsamen Anteil des Adenylsäuresystems am Schutzeffekt des Serotonin hervor [99, 100]. Vor kurzem wurde überdies von *Melching* über eine gewisse Mitwirkung der Milz bei der Ausprägung des Serotonin-Schutzeffektes berichtet [112]. Indessen muß noch einmal darauf hingewiesen werden, daß 5-Hydroxy-tryptamin bereits in einfachsten chemischen und biologischen Modellen sehr wirksam ist.

Die Verlängerung der Wirkungsdauer von Oxytryptaminen

Eine Verlängerung der Wirkungsdauer kann beispielsweise durch Serotonin-Freisetzung auf indirektem Wege oder durch Hemmung des Abbaus von exogen zugeführtem Oxytryptamin erfolgen.

a) Die starken pharmakodynamischen Wirkungen des Reserpin machen seine praktische Verwendbarkeit für den Strahlenschutz zweifelhaft, zumal sein Effekt zwar protrahiert, aber auch nach den günstigsten in der Literatur vorhandenen Angaben [101] nicht sehr bedeutend ist.

Die Serotonin-Freisetzung durch Tetrabenazin ist, wohl wegen des vorwiegend zentralen Angriffspunktes dieser Substanz, für einen zweckentsprechenden Strahlenschutz ungenügend.

b) Unsere Beobachtung, daß 5-Methoxy-tryptamin gegenüber 5-Hydroxy-tryptamin eine hochsignifikant verlängerte Wirksamkeit besitzt, steht im Einklang mit der Tatsache, daß außer der Seitenketten-Desaminierung durch die Monoaminoxydase der Gewebe auch eine Glukoronid-Paarung in der Leber für die Inaktivierung des Serotonin eine Rolle spielt [163]. Diese Bindung mit der Glukuronsäure findet an der Hydroxygruppe des Serotonin statt, kommt also für das 5-Methoxy-tryptamin wohl nicht in Frage.

Die physiologische Halbwertzeit von exogen zugeführtem 5-Hydroxy-tryptamin beträgt etwa $1^1/_4$ Stunden [155]. Die tatsächliche Wirkungsdauer im Strahlenschutzversuch ist noch viel kürzer, da das 5-Hydroxy-tryptamin wahrscheinlich über einen aktiven Transportmechanismus in die Blutplättchen aufgenommen wird [vgl. 28], während nur ungebundenes, freies Serotonin einen Schutzeffekt entfaltet [97, 99]. Im Serum tritt freies 5-Hydroxy-tryptamin nach Applikation von Serotonin-Liberatoren

in Erscheinung [77] und kann überdies bei zusätzlicher Monoaminoxydasehemmung vermehrt nachgewiesen werden [116].

Dementsprechend fanden wir, im Gegensatz zu kürzlichen Angaben von *Langendorff* und Mitarb. [97], eine hochsignifikante Wirkungsverlängerung des Serotonin bei Tieren, die mit hohen Dosen Iproniazid vorbehandelt waren. Dies entspricht der Vorstellung, daß es nach der wirklich hochdosierten Applikation eines Monoaminoxydasehemmers zu einer verlangsamten Desaminierung des exogen zugeführten Serotonin kommt. Die Wirkungsverlängerung ist indessen wegen der gleichzeitigen Inaktivierung über ein Serotonin-Glukoronid, wohl aber auch aus anderen Gründen, nur bescheiden [155].

Blockiert man beide Abbauwege, indem man nach Iproniazid-Vorbehandlung 5-Methoxy-tryptamin verabreicht, so ist eine starke Wirkungssteigerung zu erwarten (Abb. 6). Das akute Vergiftungsbild bei normal dosierter Verabreichung dieser beiden Substanzen und die Strahlenschutzwirksamkeit sehr geringer — ohne vorgängige Monoaminoxydasehemmung völlig unwirksamer — 5-Methoxy-tryptamin-Mengen bestätigen diese Annahme.

Die Unterschiede in der Fähigkeit verschiedener Oxytryptamine, in die Zellen einzudringen und dort je nach ihrer Struktur desaminiert zu werden [157], mögen für die Größe und Dauer der jeweiligen Schutzwirkung verantwortlich sein. Differenzen in der Substratspezifität der Monoaminoxydase verschiedener Gewebe [72] sind vielleicht ebenfalls daran beteiligt.

Schließlich ist zu bedenken, daß die Iproniazid-Medikation nicht nur eine Abbauhemmung der Oxytryptamine bewirkt, sondern auch direkt die Serotonin-Freisetzung aus dem Gewebe hemmt [166, 124, 117]. Damit wird aber das Gleichgewicht zwischen dem strahlenschutzwirksamen freien Serotonin und der inerten gebundenen Form zugunsten der letzteren verschoben.

Die Rolle der antibiotischen Therapie

Unsere Resultate unterstreichen die Bedeutung einer zusätzlichen antibiotischen Therapie, die schon als solche die mittlere Überlebenszeit verlängert. Die Analyse der Verschiebung der Absterbegipfel spricht, entgegen manchen Angaben in der Literatur [26, 127], für eine nicht unwesentliche Beteiligung infektiöser Prozesse am Intestinalsyndrom [vgl. auch 74, 152].

Angesichts der Rolle, die die Resistenzminderung gegen endogene [78, 30, 147, 148] und exogene [102, 137, 144, 164] Infektionen auf Grund der Leukopenie und der verschlechterten Immunitätslage in der Ausprägung der Strahlenkrankheit spielt [102, 81, 67, 107], mag eine Bestätigung der vielen bekannten positiven Ergebnisse [113, 73,

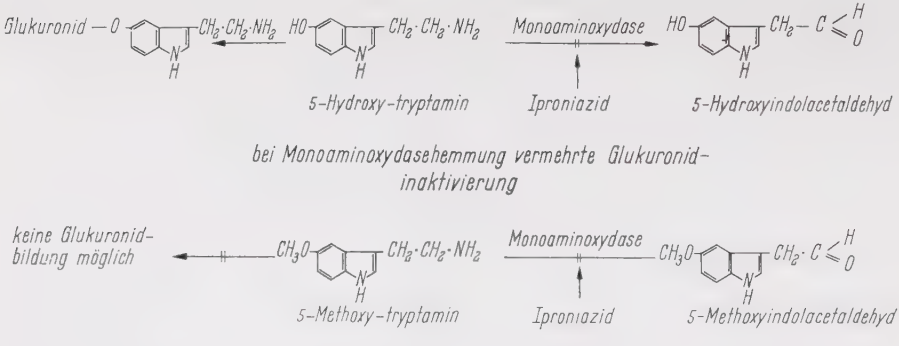


Abb. 6. Blockierung des Oxytryptaminabbaues.

83, 68] von Interesse sein, nachdem wiederholt auch über ein Versagen der antibiotischen Abschirmung berichtet wurde [84, 148].

Da sich die Wirkung des chemischen Strahlenschutzes nicht auf die antikörperproduzierenden Zellen erstreckt [108], läßt die Kombination von chemischer Prophylaxe und antibiotischer Therapie einen zusätzlichen Dosisreduktionsfaktor erwarten [36].

Die Apparatur zur Injektionsdruckmessung

Die Apparatur zur Injektionsdruckmessung von *Brinkman-Lamberts* scheint ein praktisch brauchbares und sehr empfindliches Instrument zur raschen qualitativen und quantitativen Testung von Schutzsubstanzen zu sein. Auch gegenüber dem neuerdings beschriebenen eleganten Verfahren zur Messung der Frequenzleitfähigkeit der Haut, mit dem die Wirkung ionisierender Strahlen ebenfalls sofort registriert werden kann (*Schuppli* u. *Wagener* [142]), wird die in der Handhabung umständlichere, im Prinzip aber einfachere Methode der Injektionsdruckmessung vorderhand ihren Wert bewahren.

Der Nachweis, daß eine chemische Strahlenschutzwirkung nicht notwendigerweise an bestimmte pharmakologische Eigenschaften gebunden ist, und die Beschreibung zweier hochwirksamer Oxytryptamine von geringer Serotonin-Ähnlichkeit lassen erhoffen, daß in Zukunft spezifische Schutzkörper gefunden werden können. Für die Verlängerung der Wirkungsdauer solcher Substanzen mag die Abbauhemmung ein gangbarer Weg sein. Letztlich wird sich aber nur durch die Kombination verschiedener Prinzipien ein praktisch brauchbarer Strahlenschutz realisieren lassen.

Zusammenfassung

Verschieden substituierte Oxytryptaminderivate wurden an Hand der Überlebensdauer der totalbestrahlten weißen Maus auf ihre Strahlenschutzwirksamkeit geprüft. 5-Methoxy-tryptamin und 5-Hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamin sind in ihrem Schutzeffekt dem Serotonin ebenbürtig, 4-Hydroxy-tryptamin schützt schwach, während alle anderen geprüften Substitutionsprodukte praktisch unwirksam sind. Die Strahlenschutzwirksamkeit der Oxytryptamine zeigt keine strenge Parallelität zu deren übrigen pharmakologischen Effekten, ist aber an eine spezifische molekulare Struktur gebunden. Deseril hebt den Schutzeffekt der Serotonin-Derivate fast vollständig auf. Durch Methylierung der 5-Hydroxy-Gruppe des Serotonin oder durch Monoaminoxydasehemmung läßt sich die Schutzwirkungsdauer signifikant verlängern. Dem Serotonin-Liberator Tetrabenazin kommt ein dem Strahlenschutz durch Reserpin entsprechender Schutzeffekt zu, der aber für praktische Zwecke ungenügend ist. Einige Hydrazine und Thiaethylperazin erwiesen sich als unwirksam. Eine antibiotische Abschirmung mit Reverin verringerte die Letalität der Versuchstiere deutlich. Schutzversuche mit der Apparatur zur Injektionsdruckmessung von *Brinkman-Lamberts,* mit der ein sauerstoffunabhängiger Strahleneffekt registriert wird, ergaben eine gute Wirksamkeit von 5-Hydroxy-tryptamin, 5-Methoxy-tryptamin, 4-Hydroxy-tryptamin und Substanz 48/80.

In der Diskussion wird dargelegt, daß für den Wirkungsmechanismus der Oxytryptamine weder deren indirekte physiologische Wirkungen (z. B. Vasokonstriktion) noch eine Neutralisierung freier Wasserradikale eine wesentliche Rolle spielen, sondern daß eine reversible Verbindung strahlensensibles Substrat/Oxytryptamin angenommen werden muß.

Summary

The radiation protection effectiveness of several substituted derivatives of oxytryptamine has been investigated using the survival time of total-body irradiated white mice. 5-methoxytryptamine and 5-hydroxy-ω-N-monomethyltryptamine have the same protective effect as serotonin, 4-hydroxytryptamine is not very effective, while all other substituted compounds investigated are nearly ineffective. The radiation protection

effectiveness of the oxytryptamines does not quite conform to their other pharmacologic effects. However, it depends upon a specific molecular structure. The protective effect of serotonin derivatives is erased almost completely by deseril. The duration of the protective effect can be prolonged significantly by methylating of the 5-hydroxy group of serotonin or by inhibition of the monoaminoxydase. Like reserpine, tetrabenazine, a serotonin-liberator, has a protective effect, which is insufficient for common purposes. Several hydrazines and thiaethylperazine are ineffective. The death rate of the animals, used for the experiments showed a distinct decrease using Reverin for antibiotical protection. A high radiation protective effect was obtained with 5-hydroxytryptamine, 5-methoxytryptamine, 4-hydroxytryptamine, and substance 48/80, using the *Brinkman-Lamberts* apparatus for measurements of the injection pressure, with which oxygen-independent radiation effect can be determined.

The discussion explains, that neither the indirect physiological effects (e. g. vasoconstriction) of the oxytryptamines nor a neutralization of free radicals of water are important for their effectiveness. Rather, the existence of a reversible compound, radiationsensitive substrate/oxytryptamine, must be assumed.

Résumé

L'action radioprotectrice de divers dérivés substitués de l'oxytryptamine est étudiée en se basant sur la durée de survie de la souris blanche soumise à une irradiation totale. 5-methoxy-tryptamine et 5-hydroxy-ω-N-monomethyl-tryptamine ont un effet radioprotecteur semblable à la sérotonine. 4-hydroxy-tryptamine protège faiblement. Tous les autres produits de substitution étudiés sont pratiquement inactifs. L'action radioprotectrice des oxytryptamines ne montre pas de parallélisme avec leurs autres effets pharmacologiques; elle est liée à une structure moléculaire spécifique. Deseril supprime presque complètement l'effet radioprotecteur des dérivés de la sérotonine. Par methylisation du groupe 5-hydroxy de la sérotonine ou par inhibition de la monoaminooxydase, la durée de l'action protectrice est sensiblement prolongée. La Tetrabenazine, libérateur de sérotonine, un effet protecteur semblable à celui de la réserpine, mais ne convient cependant pas en pratique. Quelques hydrazines et la thiethylperazine se sont révélées sans action. Une protection antibiotique à la Reverine diminue nettement la létalité des animaux d'expérience. Des expériences de protection poursuivies avec l'appareillage de mesure de la pression d'injection (*Brinkman-Lamberts*) avec lequel on enregistre un effet radiologique indépendant de l'oxygène, montrent un bon effet protecteur de 5-hydroxy-tryptamine, 5-methoxy-tryptamine, 4-hydroxytryptamine et de la substance 48/80.

Dans la discussion on fait remarquer que, pour le mécanisme d'action des oxytryptamines, ni leurs actions physiologiques indirectes (vasoconstriction) ni une neutralisation des radicaux aqueux libres, ne jouent un rôle essentiel, mais qu'il faut admettre une liaison réversible substrat radiosensible/oxytryptamine.

Schrifttum

1. *Alexander, P.*, u. *A. Charlesby:* Nature 173 (1954): 578. — 2. *Alexander, P., Z. M. Bacq, S. F. Cousens, M. Fox, A. Herve* u. *J. Lazar:* Radiat. Res. 2 (1955): 392. — 3. *Alexander, P.*, u. *D. J. Toms:* Radiat. Res. 9 (1958): 509. — 4. *Alper, T.:* Radiat. Res. 5 (1956): 573. — 5. *Bachofer, C. S.*, u. *Q. L. Hartwig:* Radiat. Res. 5 (1956): 528. — 6. *Bacq, Z. M.*, u. *A. Herve:* J. Physiol. (Lond.) 41 (1949): 124-A. — 7. *Bacq, Z. M., A. Herve, P. Fischer, J. Lecomte, J. Blavier, G. Deschamps, H. Le Bihan* u. *P. Rayet:* Arch. int. Physiol. 59 (1951): 442. — 8. *Bacq, Z. M.*, u. *A. Herve:* Nature 168 (1951): 1126. — 9. Dies.: Bull. Acad. roy. Méd. Belg. 17 (1952): 13. — 10. Dies.: Schweiz. med. Wschr. 1952: 1018. — 11. *Bacq, Z. M., G. Deschamps, P. Fischer, A. Herve, H. Le Bihan, J. Lecomte, M. Pirotte* u. *P. Rayet:* Science 117 (1953): 633. — 12. *Bacq, Z. M.*, u. *A. Herve:* Strahlentherapie 95 (1954): 215. — 13. *Bacq, Z. M., P. Martinovic,*

P. Fischer, A. Pavlovic, D. S. Sladic u. *D. V. Radivojevic:* Radiat. Res. 7 (1957): 373. — 14. *Bacq, Z. M.*, u. *P. Fischer:* Radiat. Res. 7 (1957): 365. — 15. *Bacq, Z. M.*, u. *P. Alexander:* Grundlagen der Strahlenbiologie. Stuttgart 1958. — 16. *Bacq, Z. M., P. Ciccarone* u. *J. Renson:* Experientia 15 (1959): 175. — 17. *Barron, E. S. G., G. R. Bartlett* u. *Z. G. Miller:* J. exp. Med. 87 (1948): 489. — 18. *Beer, P.*, u. *A. Löffler:* Dermatologica 121 (1960): 71. — 19. *Bein, H. J., F. Gross, J. Tripod* u. *R. Meier:* Schweiz. med. Wschr. 1953: 1007. — 20. *Bein, H. J.:* Pharmacol. Rev. 8 (1956): 435. — 21. *van Bekkum, D. W.:* Acta physiol. pharmacol. neerl. 4 (1956): 508. — 22. *van Bekkum, D. W.*, u. *O. P. Zaalberg:* Symposium Venedig 1959. London 1960; zit. nach *D. V. Radivojevic, M. L. Beaumariage* u. *Z. M. Bacq:* C. R. Soc. Biol. (Paris) 154 (1960): 422. — 23. *Besendorf, H.*, u. *A. Pletscher:* Helv. physiol. pharmacol. Acta 14 (1956): 383. — 24. *Bhattacharya, B. K.*, u. *G. P. Lewis:* Brit. J. Pharmacol. 11 (1956): 202. — 25. Dies.: ebenda 11 (1956): 411. — 26. *Bond, V. P., M. S. Silverman* u. *E. P. Cronkite:* Radiat. Res. 1 (1954): 389. — 27. *Bond, V. P.:* Bull. N. Y. Acad. Med. 33 (1957): 369. — 28. *Born, G. V. R., G. I. C. Ingram* u. *R. S. Stacey:* J. Physiol. 135 (1957): 63 P. — 29. *Bradford, R. H., R. Shapira* u. *D. G. Doherty:* Fed. Proc. 16 (1957): 157 (Abstract). — 30. *Bradner, W. T.*, u. *A. M. Hald:* Radiat. Res. 3 (1955): 215 (Abstract). — 31. *Braun, W., E. J. Kimberger, G. Stille* u. *V. Wolf:* Strahlentherapie 108 (1959): 262. — 32. *van den Brenk, H. A. S.*, u. *K. Eliott:* Nature 182 (1958): 1506. — 33. *van den Brenk, H. A. S.*, u. *R. Moore:* Nature 183 (1959): 1530. — 34. *Brinkman, R.*, u. *H. B. Lamberts:* Nature 181 (1958): 774. — 35. Dies.: Radiat. Res. 9 (1958): 95 (Abstract). — 36. *Burnett jr., W. T.*, u. *D. G. Doherty:* Radiat. Res. 3 (1957): 217 (Abstract). — 37. *Cerletti, A.:* Helv. med. Acta 25 (1958): 330. — 38. *Certa, H.*, u. *H. J. Heite:* Strahlentherapie 99 (1956): 583. — 39. *Chapman, W. H., C. R. Sipe, D. C. Eltzholtz, E. P. Cronkite* u. *F. N. Chambers:* Radiology 55 (1950): 865. — 40. *Chapman, W. H.:* Radiat. Res. 2 (1955): 502. — 41. *Chapman, W. H.*, u. *E. A. Jerome:* Radiat. Res. 4 (1956): 519. — 42. *Colter, J. S.*, u. *J. H. Quastel:* Nature 166 (1950): 773. — 43. *Cronkite, E. P., G. Brecher* u. *W. H. Chapman:* Proc. Soc. exp. Biol. 76 (1951): 396. — 44. *Doherty, D. G.*, u. *W. T. Burnett jr.:* Proc. Soc. exp. Biol. 89 (1955): 312. — 45. *Doherty, D. G., W. T. Burnett jr.* u. *R. Shapira:* Radiat. Res. 7 (1957): 13. — 46. *Doull, J., V. Plzak* u. *S. J. Brois:* Radiat. Res. 11 (1959): 439 (Abstract). — 46 a. *Dukor, P.*, u. *R. Schuppli:* Experientia 17 (1961). — 47. *Eldjarn, L., A. Pihl* u. *B. Shapiro:* Proc. of the Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Vol. 11, S. 335, Geneva 1955. New York 1956. — 48. *Eldjarn, L.*, u. *A. Pihl:* Pharmacol. Rev. 10 (1958): 437. — 49. Dies.: Radiat. Res. 9 (1958): 110 (Abstract). — 50. *Engelhard, H., A. Bülow* u. *E. Canel:* Z. Naturforsch. 13 b (1958): 413. — 51. *Engelhard, H.:* Strahlentherapie 111 (1960): 371. — 52. *Erspamer, V.*, u. *B. Asero:* Nature 169 (1952): 800. — 53. *Fanchamps, A., W. Doepfner, H. Weidmann* u. *A. Cerletti:* Schweiz. med. Wschr. 1960: 1040. — 54. *Fischer, P., J. Renson* u. *P. Ciccarone:* Arch. int. Physiol. 67 (1959): 147. — 55. *Flückiger, E.*, u. *R. Salzmann:* Experientia 17 (1961): 131. — 56. *Friedell, H. R.*, u. *P. R. Salerno:* Radiat. Res. 3 (1955): 226 (Abstract). — 57. *Gerschman, R., D. L. Gilbert, S. W. Nye, P. Dwyer* u. *W. O. Fenn:* Science 119 (1954): 623. — 58. *Goldfeder, A.*, u. *G. E. Clarke:* Radiat. Res. 5 (1956): 609 (Abstract). — 59. *Gordy, W., W. B. Ard* u. *H. Shields:* Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 41 (1955): 983. — 60. *Gordy, W.*, u. *H. Shields:* Radiat. Res. 9 (1958): 611. — 61. *Gordy, W.:* Symposium on Information Theory in Biology, S. 241. New York-London 1958. — 62. *Gordy, W.*, u. *I. Miyagawa:* Radiat. Res. 12 (1960): 211. — 63. *Gray, J. L., J. T. Tew* u. *H. Jensen:* Proc. Soc. exp. Biol. 79 (1952): 384. — 64. *Gray, J. L., E. J. Moulden, J. T. Tew* u. *H. Jensen:* Proc. Soc. exp. Biol. 80 (1952): 604. — 65. *Greenberg, M. J.:* Brit. J. Pharmacol. 15 (1960): 375. — 66. *Guggenheim, M.:* Die biogenen Amine. Basel-New York 1951. — 67. *Hale, W. M.*, u. *R. D. Stoner:* Radiat. Res. 1 (1954): 459. — 68. *Hammond, C. W.:* Radiat. Res. 2 (1955): 354. — 69. *Hofmann, A., A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka* u. *F. Troxler:* Experientia 14 (1958): 97. — 70. *Hofmann, A., R. Heim, A. Brack* u. *H. Kobel:* Experientia 14 (1958): 107. — 71. *Hofmann, A.*, u. *F. Troxler:* Experientia 15 (1959): 101. — 72. *Hope, D. B.*, u.

A. D. Smith: Biochem. J. 74 (1960): 101. — 73. *Howland, J. W., F. Furth* u. *M. Coulter:* Fed. Proc. 9 (1950): 334 (Abstract). — 74. *Inshbaugh, C. C., J. Sutton* u. *C. R. Richmond:* Radiat. Res. 13 (1960): 814. — 75. *Jaques, R.,* u. *R. Meier:* Experientia 16 (1960): 75. — 76. *Kaluszyner, A., P. Czerniak* u. *E. D. Bergmann:* Radiat. Res. 14 (1961): 23. — 77. *Kärki, N. T.,* u. *M. K. Paasonen:* Nature 186 (1960): 109. — 78. *Keller, E.:* Z. exp. Path. Ther. 22 (1921): 284. — 79. *Koch, R., A. Catsch* u. *H. Langendorff:* Dtsch. med. Wschr. 1957: 1069. — 80. *Koch, R.,* u. *U. Schmidt:* Strahlentherapie 113 (1960): 89. — 81. *Kohn, H. I.:* J. Immunol. 66 (1951): 525. — 82. *Kohn, H. I.,* u. *S. E. Gunter:* Radiat. Res. 13 (1960): 250. — 83. *Koletsky, B.,* u. *J. H. Christie:* Proc. Soc. exp. Biol. 75 (1950): 563. — 84. *Korner, B.:* Proc. of the 2nd U. N. Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Vol. 23, S. 84, Geneva 1957. Geneva 1958. — 85. *Kriegel, H.,* u. *H. J. Melching:* Naturwissenschaften 46 (1959): 652. — 86. *Lamberts, H. B.:* Thesis. Groningen 1958. — 87. *Lamerton, F.:* Brit. J. Radiol. 26 (1953): 510. — 88. *Langendorff, H.,* u. *R. Koch:* Strahlentherapie 94 (1954): 411. — 89. Dies.: ebenda 95 (1954): 238. — 90. Dies.: Arzneimittelforsch. 5 (1955): 677. — 91. Dies.: Strahlentherapie 99 (1956): 567. — 92. *Langendorff, H., A. Catsch* u. *R. Koch:* Strahlentherapie 102 (1957): 51. — 93. *Langendorff, H.,* u. *R. Koch:* Strahlentherapie 102 (1957): 58. — 94. Dies.: ebenda 106 (1958): 451. — 95. *Langendorff, H., H. J. Melching* u. *H. A. Ladner:* Strahlentherapie 108 (1959): 57. — 96. Dies.: ebenda 108 (1959): 251. — 97. Dies.: ebenda 109 (1959): 554. — 98. Dies.: ebenda 110 (1959): 34. — 99. *Langendorff, H.,* u. *H. J. Melching:* Strahlentherapie 110 (1959): 505. — 100. *Langendorff, H., H. J. Melching* u. *H. Rösler:* Strahlentherapie 113 (1960): 603. — 101. *Langendorff, M., H. J. Melching, H. Langendorff, R. Koch* u. *R. Jaques:* Strahlentherapie 104 (1957): 338. — 102. *Läwen, A.:* Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 19 (1909): 141. — 103. *Lüthy, H.:* Dosimetrische Untersuchungen zur Telekobalttherapie, Habil.-Schrift. Basel 1961 (im Druck). — 104. Ders.: Pers. Mitt. — 105. *Maggiora, A.:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 16 (1960): 315. — 106. *Maisin, J., H. Maisin, A. Dunjic* u. *P. Maldagne:* J. belge Radiol. 40 (1957): 75. — 107. *Makinodan, T.,* u. *N. Gengozian:* Radiat. Res. 7 (1957): 437 (Abstract). — 108. *Makinodan, T., I. C. Shekarchi* u. *C. C. Congdon:* J. Immunol. 79 (1957): 281. — 109. *van der Meer, C., P. W. Valkenburg* u. *M. Remmelts:* Nature 189 (1961): 588. — 110. *Melching, H. J.,* u. *M. Langendorff:* Naturwissenschaften 44 (1957): 377. — 111. *Melching, H. J., H. Ernst* u. *H. Rösler:* Strahlentherapie 113 (1960): 394. — 112. *Melching, H. J., O. Messerschmidt* u. *C. Streffer:* Strahlentherapie 114 (1961): 179. — 113. *Miller, C. P., C. W. Hammond* u. *M. Tompkins:* Science 111 (1950): 719. — 114. *Miyata, H., H. J. Melching* u. *H. Rösler:* Strahlentherapie 113 (1960): 193. — 115. *Mundy, R. L.,* u. *M. H. Heiffer:* Radiat. Res. 13 (1960): 381. — 116. *Paasonen, M. K.,* u. *A. Pletscher:* Experientia 15 (1959): 477. — 117. Dies.: ebenda 16 (1960): 30. — 118. *Page, I. H.:* J. Pharmacol. exp. Ther. 105 (1952): 58. — 119. *Patt, H. M., E. B. Tyree, R. L. Straube* u. *D. E. Smith:* Science 110 (1949): 213. — 120. *Patt, H. M.:* Ann. Rev. nuclear Sci. 1 (1952): 495. — 121. *Pletscher, A., P. A. Shore* u. *B. B. Brodie:* Science 122 (1955): 374. — 122. Dies.: J. Pharmacol. 116 (1956): 84. — 123. *Pletscher, A.:* Experientia 12 (1956): 479. — 124. *Pletscher, A.:* in: *S. Garattini* u. *V. Ghetti,* Psychotropic Drugs, S. 468. Amsterdam 1957. — 125. *Pletscher, A., H. Besendorf* u. *H. P. Bächtold:* Arch. exp. Path. Pharmakol. 232 (1958): 499. — 126. Dies.: Science 129 (1959): 844. — 127. *Quastler, H.:* Radiat. Res. 4 (1956): 303. — 128. *Radivojevic, D. V., M. L. Beaumariage* u. *Z. M. Bacq:* C. R. Soc. Biol. 154 (1960): 1489. — 129. *Rand, M.,* u. *G. Reid:* Nature 168 (1951): 385. — 130. *Rapport, M. M., A. A. Green* u. *I. H. Page:* J. Biol. Chem. 176 (1948): 1243. — 131. Dies.: Science 108 (1948): 329. — 132. *Rapport, M. M.:* J. Biol. Chem. 180 (1949): 961. — 133. *Rauskenbakh, G. A.,* u. *G. A. Chernov:* Probl. Gemat. 4 (1959): 3. — 134. *Reid, G.:* Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 29 (1951): 101. — 135. *Renson, J.,* u. *P. Fischer:* Arch. int. Physiol. 67 (1959): 142. — 136. *Restivo, S. R.,* u. *R. B. Mefferd jr.:* Radiat. Res. 6 (1957): 153. — 137. *Rume, D., D. B. Cooper, C. W. Hammond* u. *C. P. Miller:* Radiat. Res. 1 (1954): 559 (Abstract). — 138. *Salerno, P. R.,* u. *H. L. Friedell:* Radiat. Res. 1 (1954): 559 (Abstract). — 139.

Salerno, P. R., E. Uyeki u. *H. L. Friedell:* Radiat. Res. 3 (1955): 344 (Abstract). — 140. *Salerno, P. R.,* u. *H. L. Friedell:* Radiat. Res. 11 (1959): 465 (Abstract). — 141. *Schoenberg, M. D., R. E. Brooks, J. J. Hall* u. *H. Schneiderman:* U. S. Atomic Energy Commission Document UCLA-83 (1950); zit. nach *H. M. Patt,* Ann. Rev. nuclear Sci. 1 (1952): 495. — 142. *Schuppli, R.,* u. *H. H. Wagener:* Strahlentherapie 112 (1960): 561. — 143. *Shapira, R., D. G. Doherty* u. *W. T. Burnett jr.:* Radiat. Res. 7 (1957): 22. — 144. *Shechmeister, I. L.:* Radiat. Res. 1 (1954): 401. — 145. *Shore, P. A., A. Pletscher, E. G. Tomich, R. Kuntzman* u. *B. B. Brodie:* J. Pharmacol. exp. Ther. 117 (1956): 232. — 146. *Siegenthaler, W.:* Schweiz. med. Wschr. 1956: 1443. — 147. *Silverman, M. S., V. P. Bond, V. Greenman* u. *P. H. Chin:* Radiat. Res. 7 (1957): 270. — 148. *Silverman, M. S., V. Greenman, P. H. Chin* u. *V. P. Bond:* Radiat. Res. 8 (1958): 123. — 149. *Stoll, A., F. Troxler, J. Peyer* u. *A. Hofmann:* Helv. chim. Acta 38 (1955): 1452. — 150. *Storer, J. B.,* u. *J. M. Coon:* Proc. Soc. exp. Biol. 74 (1950): 202. — 151. *Taeschler, M.:* Pers. Mitt. — 152. *Taketa, S. T.:* Radiat. Res. 11 (1959): 471 (Abstract). — 153. *Todorov, S.,* u. *S. Robev:* Z. Naturforsch. 14 b (1959): 383. — 154. *Troxler, F., F. Seemann* u. *A. Hofmann:* Helv. chim. Acta 42 (1959): 2073. — 155. *Udenfriend, S., H. Weissbach* u. *D. F. Bogdanski:* Ann. N. Y. Acad. Sci. 66 (1957): 602. — 156. *Urso, P.:* Radiat. Res. 7 (1957): 457 (Abstract). — 157. *Vane, J. R.:* Brit. J. Pharmacol. 14 (1959): 87. — 158. *Verzár, F.:* Gerontologia 3 (1959): 163. — 159. *Wang, R. I. H.,* u. *J. G. Kereiakes:* Radiat. Res. 11 (1959): 476 (Abstract). — 160. *Weidmann, H., M. Taeschler* u. *H. Konzett:* Experientia 14 (1958): 378. — 161. *Weidmann, H.,* u. *A. Cerletti:* Helv. Physiol. Acta 17 (1959): 46. — 162. Dies.: ebenda 18 (1960): 174. — 163. *Weissbach, H., B. G. Redfield* u. *S. Udenfriend:* Fed. Proc. 17 (1958): 418 (Abstract). — 164. *Wensinck, F., D. W. van Bekkum* u. *H. Renaud:* Radiat. Res. 7 (1957): 491. — 165. *Yost jr., H. T., D. W. Fitterer jr.* u. *H. Goldin:* Radiat. Res. 9 (1958): 411. — 166. *Zbinden, G., A. Pletscher* u. *A. Studer:* Klin. Wschr. 1957: 565. — 167. *Zeller, E. A., J. Barsky, J. R. Fouts, W. R. Kirchheimer* u. *L. S. van Orden:* Experientia 8 (1952): 349. — 168. *Zeller, E. A., J. Barsky, E. R. Berman* u. *J. R. Fouts:* J. Pharmacol. exp. Ther. 106 (1952): 427. — 169. *Zeller, E. A.,* u. *J. Barsky:* Proc. Soc. exp. Biol. 81 (1952): 459.

Die vorliegende Untersuchung wurde mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung durchgeführt.

Den Herren Prof. *R. Schuppli,* Prof. *A. Pletscher,* Privatdozent Dr. *H. Lüthy,* Dr. *M. Taeschler* und Dr. *H. H. Wagener* danken wir für wertvolle Anregungen und hilfreiche Kritik während Planung und Ausführung unserer experimentellen Arbeit, Fräulein *A. Schuler* für ihre sorgfältige technische Assistenz.